

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

FP9091PCT-US  
Spec-①

(11)Publication number : 61-100520

(43)Date of publication of application : 19.05.1986

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 59-221850

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 22.10.1984

(72)Inventor : FUKUDA MUTSUMI  
NAKAGAWA TAKASHI  
KISHI TAKASHI  
ANDO MICHIHARU

## (54) TAPE DRUG OF PERCUTANEOUS ADMINISTRATION TYPE

## (57)Abstract:

PURPOSE: A drug capable of making a drug be absorbed percutaneously, obtained by adding isosorbide dinitrate to a pressure-sensitive base comprising 2-ethylhexyl acrylate and N-vinyl-2-pyrrolidone as main components.

CONSTITUTION: A pressure-sensitive base comprising a polymer consisting of  $\geq 45\text{mol}\%$  2-ethylhexyl acrylate,  $20\text{W}55\text{mol}\%$  N-vinyl-2-vinyl-2-pyrrolidone,  $\leq 35\text{mol}\%$  (meth) acrylic acid ester (e.g., butyl acrylate, etc.) having  $3\text{W}12\text{C}$  ester part, and  $\leq -40^\circ\text{C}$  Tg of homopolymer, and  $0.005\text{W}0.5\text{wt}\%$  polyfunctional monomer [e.g., di (meth) acrylate, etc.] is blended with  $\geq 10\text{wt}\%$  isosorbide dinitrate (ISDN). The base of this invention provides a tape drug having improved adherent physical properties, ISDN dissolution and release, and low skin irritation.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-100520

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

6742-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)5月19日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 経皮投与型テープ状医薬品

⑮ 特 願 昭59-221850

⑯ 出 願 昭59(1984)10月22日

⑰ 発 明 者	福 田	睦	大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8-405号
⑱ 発 明 者	中 川	隆 司	大津市日吉台1丁目2番3号
⑲ 発 明 者	岸	高 司	伊丹市昆陽字宮田2番7号
⑳ 発 明 者	安 東	道 治	大阪府三島郡島本町百山2番2号
㉑ 出 願 人	積水化学工業株式会社		大阪市北区西天満2丁目4番4号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

経皮投与型テープ状医薬品

## 2. 特許請求の範囲

1. 粘着性基剤に薬剤を相溶状態で含有させるなる粘着性基剤層が柔軟で薬剤を透過させない支持体上に形成され、

該粘着性基剤が2-エチルヘキシルアクリレート(EHA)を45モル%以上、N-ビニル-2-ピロリドン(VP)20~55モル%、エステル部分の炭素数が3~12でホモポリマーのT<sub>g</sub>が-40℃以下の(メタ)アクリル酸エステルを35モル%以下、そして多官能性モノマーを全モノマー重量の0.005~0.5重量%の割合で含有するモノマーの重合体であり、そして該薬剤がイソソルバイドジナイトレート(ISDN)でありその粘着性基剤層中の濃度が少なくとも10重量%である経皮投与型テープ状医薬品。

2. 前記粘着性基剤がEHAを55モル%以上、VPを30~45モル%、そして前記(メタ)アクリル

ル酸エステルを15モル%以下、そして前記多官能性モノマーを全モノマー重量の0.005~0.5重量%の割合で含有する特許請求の範囲第1項に記載のテープ状医薬品。

3. 前記多官能性モノマーがジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレートおよびテトラ(メタ)アクリレートでなる群から選択される少なくとも一種である特許請求の範囲第1項に記載のテープ状医薬品。

4. 前記(メタ)アクリル酸エステルがブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、2-エチルブチルアクリレート、ヘプチルアクリレート、オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、デシルメタクリレートおよびラウリルメタクリレートからなる群から選ばれた少なくとも一種である特許請求の範囲第1項に記載のテープ状医薬品。

5. 前記支持体がポリエチレンテレフタレートフィルムとエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムとの積層フィルム、またはポリアミドフィルムとエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムとの積

層フィルムである特許請求の範囲第1項に記載のテープ状医薬品。

6. 前記積層フィルムの粘着性基剤層側に位置するエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルム表面がコロナ放電またはプラズマジェットにより表面処理された特許請求の範囲第4項に記載のテープ状医薬品。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は経皮投与型のテープ状医薬品、特に、粘着性基剤に薬効成分としてISDNを含むテープ状医薬品に関する。

#### (従来の技術)

ISDNはニトログリセン(NG)と共に狭心症に有効な薬剤として知られている。しかし、ISDNやNGは、体内における薬効の持続時間が短い故に、夜間の発作を抑制・阻止しえない場合があり、徐放性の薬剤にすることが強く望まれている。

このような問題を解決するために、例えば、米

国特許第4,420,470号では、ISDNまたはペンタエリスリトールテトラナイトレートを経皮投与型の薬剤とすることを開示している。それによれば、粘着性基剤として、少なくとも50wt%のアルキル(メタ)アクリレートを含み、最大20wt%の官能性モノマーまたは最大40wt%のビニルエステルモノマーとの重合物が用いられる。このようなテープ状の経皮投与型薬剤は、一般に、肝臓の負担を軽減するなど多くの利点を有する反面、以下の3つの問題点を有する：

第1の問題点は、このような薬剤は、皮膚という本来異物の体内への侵入を防ぐ機能を持った組織を経由して投与されるため、薬効の発現に必要な量の薬剤を投与することが困難であるということである。通常、貼付面積を大きくしたり、吸収促進剤を基剤に加えるなどの対策がとられる。

第2の問題点は、粘着性基剤層を有するテープ状薬剤は、皮膚を刺激するという副作用を有することである。該薬剤を皮膚に貼付している期間中、基剤層が皮膚表面に接しているため、その部分の

皮膚の正常な分泌、代謝、および伸縮が妨げられ、かつテープのエッジ部分または基剤層そのものから常時刺激を受けて起きる。その結果、紅斑が発生し、ひどい場合には痂皮形成や浮腫形成を伴い、テープ剥離後も数日間続く。このような副作用を低減させる対策はいまだ知られていない。特公昭58-23846号公報、特開昭57-14527号公報および特開昭58-134020号公報には、極性モノマーを構成成分として含有する重合体を基剤として利用して含有される薬剤の皮膚への拡散を促進させたテープ状薬剤が開示されているが、極性モノマー成分が原因で皮膚に対する刺激性を助長するおそれがある。

第3の問題点は、テープを剥離したときに、基剤層の一部が皮膚表面に残留する現象を避け得ないということである。

その他、基剤に含有される薬剤の一部が支持体を透過して外部へ浸出したり、支持体との界面で結晶化して薬剤としての機能を果たさないことである。

#### (発明が解決しようとする問題点)

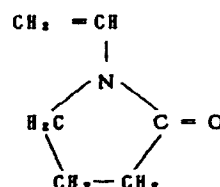
本発明は上記従来の問題点を解決するものであり、その目的とするところは、粘着性基剤層に薬効成分として含有するISDNを効果的に経皮吸収せしめる経皮投与型テープ状医薬品を提供することにある。本発明の他の目的は、皮膚刺激がほとんどなくテープを剥離したときに基剤の一部が皮膚表面に残留することのない経皮投与型テープ状医薬品を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、基剤に含有される薬剤の一部が支持体を透過して外部へ流出したり、支持体との界面で結晶化することのない経皮投与型テープ状医薬品を提供することにある。

#### (問題点を解決するための手段)

本発明は、ISDNの放出性の高い基剤はISDNを高濃度に溶解しうる基剤から選択されること；皮膚刺激性を低減するには基剤の親水性が高いこと；皮膚刺激性を低減するにはアクリル酸やメタクリル酸などの極性モノマーを基剤に用いることは不適当であること；そしてN-ビニル-2

ーピロリドンというモノマーを含有する基剤を用いることが好適であること、との発明者の知見にもとづいて完成された。それゆえ、本発明の経皮投与型医薬品は、粘着性基剤に薬剤を相溶状態で含有させてなる粘着性基剤層が柔軟で薬剤を透過させない支持体上に形成され、該粘着性基剤が2-エチルヘキシルアクリレート(EHA)を45モル%以上、N-ビニル-2-ピロリドン(VP)20~55モル%、エステル部分の炭素数が3~12でホモポリマーのTgが-40℃以下の(メタ)アクリル酸エステルを35モル%以下、そして多官能性モノマーを全モノマー重量の0.005~0.5重量%の割合で含有するモノマーの重合体であり、そして該薬剤がイソソルバイド ジナイトレート(ISDN)でありその粘着性基剤層中の濃度が少なくとも10重量%であり、そのことにより上記目的が達成される。

N-ビニル-2-ピロリドン(VP)は下記の構造を持ち、分子量111の化合物である。



VPのホモポリマーは水溶性で、日本薬局方外医薬品成分規格に記載されている。

本発明者はこのモノマーが種々のアクリレート、メタクリレートと共重合可能であることを実験により確認し、その共重合物が基剤として有望であることをみいだした。共重合組成を多種検討したところ2-エチルヘキシルアクリレート(EHA)とVPを主成分としたものが、粘着物性、ISDN溶解・放出性および低皮膚刺激性の各要求品質項目に対し好ましい結果を与えた。その組成はEHA45モル%以上でVP20~55モル%の範囲であり、さらに好ましくはEHA55モル%以上でVP30~45モル%の範囲であった。VPが20モル%よ

り少ないとISDNを高濃度で溶解できるメリットが小さくなる。また、55モル%より多いと基剤の粘着物性が低下する。

基剤にはさらに多官能性モノマーが、他のモノマー成分と共重合されている。多官能性モノマーが添加されることにより、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより基剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にはほぼ無関係にテープ剥離時のいわゆる糊残り現象は解消される。しかも、薬剤の放出性や低皮膚刺激性には何の影響も与えない。このような多官能性モノマーとしては、例えば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどがあるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類(メタ)

アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート；およびペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アクリレートがある。これら、多官能性モノマーは2種以上が混合されて用いられてもよい。多官能性モノマーは基剤の重合に供される全モノマー中において、0.005~0.5wt%の割合で含有される。使用量が0.005wt%より少ないと、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また、0.5wt%より多いと重合により得られる粘着剤がゲル化を起こし易い。ISDNの拡散・放出にも影響が現れる。

また、EHA45モル%以上、VP20モル%以上で、(さらに好ましくはEHA55モル%以上、VP30モル%以上で)他の(メタ)アクリレートモノマーを35モル%以下(さらに好ましくは15モル%以下)の範囲で1種以上が共重合されていてもその基剤としての性能に変わるところはなかった。

ここに言う他の(メタ)アクリレートモノマーについては粘着物性を良好に保つという観点から、エステル部分の炭素数が3~12で、ホモポリマーのT<sub>g</sub>が-40℃以下であるものが使用される。このような(メタ)アクリレートには例えば、ブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、2-エチルブチルアクリレート、ヘプチルアクリレート、オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、デシルメタクリレート、ラウリルメタクリレートがある。

このような組成の基剤中には、ISDNを少なくとも10重量%(対基剤プラスISDN重量)以上、好ましくは10~30重量%、さらに好ましいと記載した前記組成範囲においては、13~25重量%の高含量で相溶させることが可能である。比較のために前述の先行技術の米国特許第4,420,470号における実施例をみると、8部(7.4wt%)であることから、本願の10~30wt%が極めて高い濃度であることが明らかである。

一般に、マトリックス中に分散された物質の拡

散速度はマトリックス内で拡散の場合もマトリックスから外部への拡散の場合も、該物質がマトリックス中に相溶状態で存在している方が、粉末や結晶として存在している場合に比べ、圧倒的に高いことが知られている。したがって、ISDNの放出量が少ないという従来の問題を克服してISDNの放出量を増大させるためには、ISDNは基剤中において、飽和溶解度に可能な限り近い濃度で相溶状態で存在することが必須である。ここで、飽和溶解度とは長期間常温で放置した後もISDNの結晶析出の起こらない上限の濃度をいう。また、この濃度以下で存在する状態を相溶と記す。

本発明においては、基剤におけるISDNの飽和溶解度がそのモノマー組成によって少しずつ異なる。従って、それぞれの基剤に対し、その飽和溶解度より若干低い濃度となるようにISDNを相溶させることが必要である。本願の基剤の組成範囲から、そのようなISDN濃度は既述のように、少なくとも10wt%以上、好ましくは10~30wt%、さらに好ましいと記載した組成範囲において

は13~25wt%である。一般にISDNの基剤に対する添加量はその基剤のISDN飽和溶解度濃度の80%以上とするのがISDNの放出性の点で好ましい。基剤と皮膚表面との分配係数の測定や、テープ貼付後の皮膚の発汗により系全体の状況が変化する現象の解析に関する未だ解決されていない事項が存在するために、既述のような、ISDNを高濃度で溶解し得る基剤がすべて皮膚への放出量の多い、好ましい基剤であるとは限らないのは当然である。本発明者は研究の過程において、本願の基剤が皮膚への移行性という面において最も優れていることを知った。

本発明に使用される支持体は柔軟で薬剤不透過性のものであれば何でも使用しうる。ポリエチレン(PE)やエチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)の単層フィルムはこのような意味で好ましくない。ISDN不透過性のフィルムとしては、ポリエチレンテレフタレート(PET)などのポリエステル;ナイロン6などのポリアミド;およびポリウレタン;さらにこれらの積層フィルム;

およびこれらとPE、EVAとの積層フィルムなどが好適に用いられる。特に、PET-EVAやポリアミド-EVA積層フィルムが強度、柔軟性、皮膚表面に対するなじみやすさなどの点から好適に利用される。EVAフィルムを他のフィルムと積層して支持体に用いる場合には、通常EVAフィルムが粘着性基剤層に接するようにして調製される。その際には、基剤層とEVAフィルムとの接着性を向上させるために、EVAフィルムにコロナ処理、プラズマ放電処理などの表面処理を施すことが好ましい。

一般に化合物の結晶化はその溶解しているマトリックスの界面で起こり易い。本製剤の如き構成においては基剤層と支持体との界面が最も結晶化の起こり易い部分と考えられる。しかしながら、本願の場合、基剤組成のもつ性質によると思われるが、対飽和溶解度濃度で80%以上100%未満の範囲でISDNを溶解させた場合、上記いずれの支持体を用いても、長期間にわたって結晶の生成は見られなかった。

本発明のテープ状経皮投与型医薬品は、例えば、次のようにして溶液重合により調製される：

EHA, VP, 多官能性モノマー、そして必要に応じて(メタ)アクリレートモノマーの各所定量に酢酸エチル、その他の一般的な重合用溶媒を攪拌装置と気化溶媒の冷却還流装置とを備えた反応器に入れ、N<sub>2</sub>ガスの雰囲気のもとで約60℃の温度にて8～40時間にわたってラジカル重合反応に供する。重合温度は反応の後半においては60℃～70℃であってもよい。EHA, VP, (メタ)アクリレートモノマーおよび溶媒は一括して、または適宜分割して反応に供する。架橋剤である多官能性モノマーは上記共重合成分の重合反応時に添加される。触媒(重合開始剤)は反応の進行状況にあわせて、適宜分割して反応に供する。重合開始剤としては、アゾビス系、過酸化物系などが用いられるがこれに限定されない。アゾビス系の例としては、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)；1,1'-アゾビス(シクロヘキサノン-1-カルボニトリル)；2,2'-アゾビス-

(2,4-ジメチルバレロニトリル)などがある。過酸化物系の例としては、過酸化ベンゾイル(BPO)；過酸化ラウロイル(LPO)；ジターシャリブチルパーオキサイドなどがある。得られる重合物は固形分を15～40wt%の割合で含有する。粘度は固形分が25wt%のとき1,000～100,000cps、そして分子量(Gel Permeation Chromatographyによるスチレン換算での重量平均分子量)は10万～100万である。残存モノマーはEHAおよびVPに関しそれぞれ全固形分重量に対し4wt%以下である。

このようにして得られた粘着性基剤溶液に、薬剤(ISDN)が直接もしくは酢酸エチルなどの溶媒に溶かした溶液として配合される。溶液状態で粘着性基剤溶液に配合するとISDNが均一に混合されやすい。ISDNの配合量は溶液中の粘着性基剤の固型分濃度を測定して適宜決定する。ISDN溶液は粘着性基剤溶液に、空気下、N<sub>2</sub>雰囲気下もしくは減圧下でディゾルバー、ホモミキサーなどを用いて適宜混合される。得られた塗

布用溶液はダイレクトコーターやリバースコーターなどの塗工機を用い製離紙または支持体に所定厚みに塗布される。70℃以下の温度で乾燥され粘着性基剤層が形成される。乾燥温度が高すぎると含有されるISDNが飛散するおそれがある。そして基剤層表面に支持体または製離紙が積層される。この粘着性基剤層中のISDNの濃度は10～30wt%、そして溶媒濃度は100ppm以下である。残存モノマーはトレース(0.1wt%以下)程度である。ボールタック値は15以上である。

#### 実施例1

EHA45モル%(215.2g)、VP45モル%(129.7g)、デシルメタクリレート10モル%(55.1g)およびトリメチロールプロパントリアクリレート0.01wt%(40.0mg)をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85wt%となるように酢酸エチル70.6gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下、60℃に加熱し、重合開始剤の過酸化ラウロイルおよび酢酸エチルを逐次、少量ずつ添加し、32時間重合した。重合物を取り出して

後、ISDNの酢酸エチル溶液を固型分(ポリマーとISDNの重量和)が25wt%となるように、また、ISDNの固型分中濃度が22, 24, 26, 28wt%の4種となるように加えた。これらの溶液を厚さ35μmのPETをシリコン処理した製離紙上に乾燥後厚みが60μmとなるように塗布して乾燥し、厚さ9μmのPETの支持体を貼り合わせて製剤とした。

#### 実施例2

EHA65モル%(302.0g)、VP35モル%(98.0g)とヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.02wt%(80.0mg)とにより実施例1と同様に4種の製剤を準備した。ただし、ISDNの固型分中濃度は、14, 16, 18, 20wt%とした。

#### 実施例3

EHA55モル%(261.9g)、VP25モル%(71.8g)、ブチルアクリレート20モル%(66.3g)およびポリプロピレングリコールジアクリレート0.01wt%(40.0mg)から実施例1と同様にして4種の製剤を得た。ただし、ISDNの固型分中濃度は、

10, 12, 14, 16wt%とした。

#### 比較例 1

EHA70モル% (317.2g) およびVP30モル% (82.1g) から実施例1と同様にして4種の製剤を得た。ただし、ISDNの固型分中濃度は、12, 14, 16, 18wt%となるようにした。

#### 比較例 2

EHA 100モル% (400.0g) から、実施例1と同様にして3種の製剤を得た。ただしISDNの固型分中濃度は、6, 8, 10wt%とした。

#### 比較例 3

EHA35モル% (188.7g) とVP65モル% (211.3g) とから実施例1と同様にして4種の製剤を得た。ただしISDNの固型分中濃度は、24, 28, 32, 36wt%とした。

#### 比較例 4

EHA93wt% (372.0g) とアクリル酸7wt% (28.0g) とから実施例1と同様にして3種の製剤を得た。ただしISDNの固型分中濃度は、6, 8, 10wt%とした。

#### 実験 1

以上の製剤を用い、まず、飽和溶解度の測定と粘着物性の評価を行った。飽和溶解度の測定は剥離紙の一部を一旦はがし、ISDNの針状結晶を数個粘着面にのせ再び剥離紙を貼り合わせた状態でアルミラミネートフィルム中に封入して、室温で保存し、1ヶ月後に結晶の成長の有無により判定した。また、粘着物性は各製剤の製造直後に室温でのボールタック測定により評価した。

下表1により、飽和溶解度の測定結果、粘着物性の評価結果を示す。

(以下余白)

表 1

例	ISDN濃度 (wt%)	結晶成長	粘着物性
実施例 1	22	○ (26)	○
	24	○	○
	26	△	○
	28	△	○
実施例 2	14	○ (17)	○
	16	○	○
	18	×	○
	20	×	○
実施例 3	10	○ (12)	○
	12	△	○
	14	×	○
	16	×	○
比較例 1	12	○ (14)	○
	14	△	○
	16	×	○
	18	×	○
比較例 2	6	○ (8)	○
	8	△	○
	10	×	○
比較例 3	24	○ (34)	×
	28	○	×
	32	○	×
	36	×	×
比較例 4	6	○ (8)	○
	8	△	○
	10	×	○

表中、結晶成長の3段階評価は以下に対応する。

- …結晶の成長が観察されないもの
- △…結晶が成長したかどうか疑わしいもの
- ×

粘着物性の2段階評価は以下の内容を示す。

- …良好な粘着物性を示すもの
- ×

表1の結晶成長の結果からそれぞれの組成の飽和溶解度は同じ枠内に( )で示した濃度である。比較例3の組成は粘着物性の点で好ましくないことがわかる。

そこで次に比較例3を除いた前記6種の粘着基剤を用いそれぞれ、表1に示された飽和溶解度の90%に相当するISDN濃度の18種の製剤を準備した。その方法は実施例1に準ずるが、各例とも3通りのサンプルとした。1つはいずれの基剤層の厚みも60μmそして面積が10cm<sup>2</sup>の正方形に切り抜いたものであり、もう1つは、60μm厚のもの

から1枚当りのISDN含量が、10mgになるように面積を算出し正方形になるように切り抜いたものである。3つめは10cm<sup>2</sup>に切り抜いた時にISDN含量が10mgとなるように基剤層厚みを調整したものである。

これら18種のサンプルの番号と内容を下表2に示す。

(以下余白)

表 2

組成	サンプルNo.	ISDN濃度 (wt%)	基剤層厚み (μm)	面積 (cm <sup>2</sup> )	ISDN含量 (mg)
実施例 1	1-1	23.4	60	10	14.0
	1-2		60	7.1	10
	1-3		43	10	10
実施例 2	2-1	15.3	60	10	9.2
	2-2		60	10.9	10
	2-3		65	10	10
実施例 3	3-1	10.8	60	10	6.5
	3-2		60	15.4	10
	3-3		93	10	10
比較例 1	4-1	12.6	60	10	7.6
	4-2		60	13.2	10
	4-3		79	10	10
比較例 2	5-1	7.2	60	10	4.3
	5-2		60	23.1	10
	5-3		139	10	10
比較例 4	6-1	7.2	60	10	4.3
	6-2		60	23.1	10
	6-3		139	10	10

この表から明らかなように本発明によれば、同じ10mg含有で同じ基剤層厚みとした場合の面積が

非常に小さくてすむこと、および同じ10cm<sup>2</sup>で同じ基剤層厚みとした場合の投与量が極めて高いことがわかる。

これらの製剤を用い、以下に述べる4つの実験を行った。

#### 実験 2

基剤層厚み60μmでISDN含量が10mgの製剤6種(1-2, 2-2, 3-2, 4-2, 5-2, 6-2)を、ウサギ(日本白色種)の脱毛された背部に貼付した。1, 4, 8, 24時間後に採血しISDNの血中濃度を測定した。繰り返し数はいずれも3である。結果は第1図に示す。

繰り返し数が少ないため、6種の製剤の違いは明らかでないが、面積の小さい実施例1~4が面積の大きい比較例2および4に対して、少なくとも同等の血中濃度レベルを示している。

本発明の製剤は比較例の製剤に比べて同一血中濃度を発現するための面積が約1/2~1/3と小さくてもよく、それゆえ取り扱いの容易さ、皮膚貼付面積の減少等が実現できた。

#### 実験 3

面積が10cm<sup>2</sup>でISDN含量が10mgの製剤5種(1-3, 2-3, 3-3, 4-3, 5-3)を一匹のウサギ(日本白色種)の脱毛された背部および腹側部にそれぞれ5種の製剤を1枚ずつ貼付し、製剤貼付後2, 8, 24時間後のISDNの皮膚移行量を測定した。繰り返し数はいずれの測定においても3であった。所定時間後に各製剤を剥離し、メタノールでISDNを抽出した後、液体クロマトグラフィーにより定量した。得られた値を初期含量10mgから減算し、その値を皮膚移行量とした。結果は第2図に示す。

この結果から、皮膚移行量は、ほぼ基剤層厚みに反比例しており、基剤層のうすい実施例1~3が生物学的有効利用率において優れていることがわかる。

#### 実験 4

基剤層厚みが60μmで面積が10cm<sup>2</sup>の5つの製剤(1-1, 2-1, 3-1, 4-1, 6-1)および10cm<sup>2</sup>に切り取ったブレンダー・サージカル



テープ (Blenderm<sup>®</sup> NO.1525 ; 3 M社製) 片を  
実験3と同様にして一匹のウサギに貼付し皮膚刺  
激性の評価および糊残りの評価を行った。繰返し  
数は4とした。皮膚刺激性の評価は24時間の貼  
付後、全テープを剥離し、剥離直後と剥離48時間  
後の2点で紅斑の強度を判定した。評価および評  
点は以下の通りである。

- 0 … 紅斑なし
- 1 … かろうじて識別できるごく軽度の紅斑
- 2 … 明らかな紅斑
- 3 … 中等度の紅斑
- 4 … 深紅色の強い紅斑

平均値 (評点の総和を繰返し数4で割った値)  
を各テープの皮膚刺激性指数とした。その結果を  
表3に示す。なお、本実験において浮腫および痂  
皮の形成は全く観察されなかった。

表 3

テープ	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	比較 例 1	比較 例 4	サージカル テープ
皮膚刺激性 指数	1.50	1.25	1.25	1.50	1.75	1.25

表3から明らかなように、本発明テープ製剤の  
皮膚刺激性は、比較例4より低レベルで、対照と  
して用いたサージカルテープとはほぼ同じであり、  
極めて低刺激性である。

また、糊残りの評価は貼付24時間後の剥離直後  
に行い、評価と評点は以下の通りである。

- 0 … 糊残りなし
- 1 … ごく一部に糊残りを認める
- 2 … テープのカドやエッジ部分に対応して糊  
残りあり
- 3 … テープ面積の半分以上の面積の糊残りあ  
り

平均値 (評点の総和を4で割った値) を糊残り

指数とした。その結果を表4に示す。

表 4

テープ	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	比較 例 1	比較 例 4	サージカル テープ
糊残り 指数	0	0	0	0.75	0.50	0.50

表4から明らかなように、本発明テープ製剤は  
多官能性モノマーを用いて架橋をほどこしたため、  
全く糊残りが起こらない。

#### 実験5

実験4で用いたものと同じ製剤4種 (1-1,  
2-1, 3-1, 6-1) (基剤層厚みおよび面  
積は同じだが、ISDNの投与量は異なる) をウ  
サギの脱毛された背部に貼付1, 6, 24時間後の  
血中濃度の測定を行った。繰返し数は3であっ  
た。結果は第3図に示す。

この結果から、本発明により同一厚み、同一面  
積であれば、著しい血中濃度の上昇が実現できる  
ことが明らかである。

#### (発明の効果)

本発明の経皮投与型テープ状医薬品は、このよ  
うに、粘着性基剤がISDNを高濃度に溶解し得、  
そしてそのISDNの放出性に優れる。しがたっ  
て同量のISDNを含有する製剤の同じ貼付面積  
からの有効投与量が多い。貼付後、少なくとも  
数時間の間、高い血中濃度が得られる。粘着性基  
剤の薬剤の放出性と皮膚への移行性に優れるため  
に薬効の発現が早く、したがって、発作後に投与  
がなされる狭心症などの治療に特に有効である。  
ISDNに関して、貼付面積当りの血中濃度を従  
来品に比較し高レベルに維持しうる。小さい貼付  
面積で優れた薬効を示すために、貼付面積は小さ  
くなる。その結果、基剤の皮膚刺激性に敏感な人  
に起こりうる紅斑が極小化される。さらに貼付面  
積が小さくても所望の薬効を発現しうるため、使  
用中の皮膚を通して感じる違和感が軽減される。  
従来のテープ状医薬品では、粘着基剤層の厚さが  
薄いと薬効の持続時間が短く、厚すぎるとISD  
Nの皮膚への移行率が悪くなり薬剤の有効利用率

が低下する。しかし、本発明のテープ状医薬品は特定の基剤が用いられるため、基剤層の厚みを増すことによりISDNの投与量を増すことが可能である。用いられる基剤は本質的に皮膚刺激性が極めて低い。さらに基剤の内部凝集力が高いため、テープを剥離したときに基剤の一部が皮膚表面に残留することがない。基剤がISDNを高濃度に溶解し得るため、テープを長期間保存してもISDNが結晶化して薬剤としての機能が低下することもない。

#### 4. 図面の簡単な説明

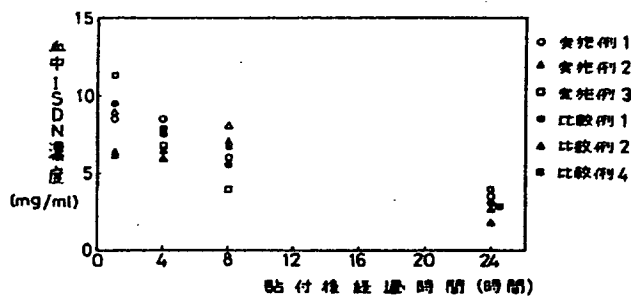
第1図は一定の厚みの粘着性基剤層を有し、該基剤層が一定量のISDNを含有し、面積の異なる製剤を貼付したときのISDN血中濃度の経時変化を示すグラフ、第2図は一定面積で一定量のISDNを含有し、粘着性基剤層の厚みが異なる製剤を貼付したときのISDN血中濃度の経時変化を示すグラフ、そして第3図は一定面積で一定の厚みの粘着性基剤層を有し、含有するISDNの量が異なる製剤を貼付したときのISDN血中

濃度の経時変化を示すグラフである。

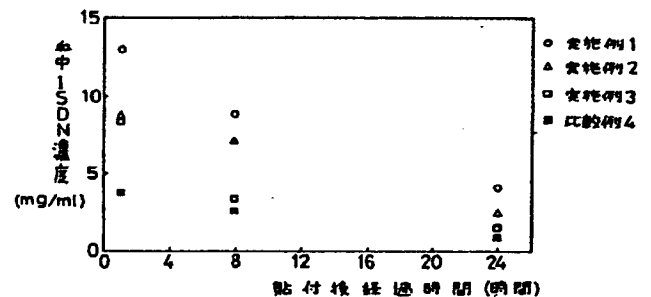
以上

出願人 積水化学工業株式会社

第1図



第3図



第2図

